



1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bimatoprost Micro Labs 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 0,3 mg Bimatoprost.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 ml Lösung enthält 0,05 mg Benzalkoniumchlorid. Jeder ml Lösung enthält 0,9494 mg Phosphat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare, farblose Lösung.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei chronischem Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Erwachsenen (als Monotherapie oder als Zusatzmedikation zu einem Beta-Rezeptorenblocker).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Es wird empfohlen, einmal täglich abends einen Tropfen in das/die betroffene(n) Auge(n) einzutropfen. Die Anwendung sollte nicht häufiger als einmal täglich erfolgen, weil eine häufigere Verabreichung die augeninnendrucksenkende Wirkung vermindern kann.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bimatoprost bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Bimatoprost wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder mäßig bis schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht und sollte daher bei diesen Patienten nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit anamnestisch bekannter leichter Leberinsuffizienz oder anormalen Alaninaminotransferase (ALT)-, Aspartataminotransferase (AST)- und/oder Bilirubin-Ausgangswerten hatte Bimatoprost über 24 Monate keine unerwünschten Wirkungen auf die Leberfunktion.

Art der Anwendung

Wird mehr als ein topisches Augenarzneimittel angewendet, müssen die einzelnen Anwendungen mindestens 5 Minuten auseinanderliegen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bimatoprost Micro Labs ist kontraindiziert bei Patienten, bei denen zuvor eine Nebenwirkung von Benzalkoniumchlorid vermutet wurde, die zu einem Behandlungsabbruch geführt hat.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Augen

Patienten sollten vor Behandlungsbeginn über die Möglichkeit einer Prostaglandinanaloga-assoziierten Periorbitopathie (PAP) und einer verstärkten Irispigmentierung informiert werden, da diese Veränderungen während der Behandlung mit Bimatoprost beobachtet wurden. Einige dieser Veränderungen können bleibend sein und ein eingeschränktes Blickfeld sowie – wenn nur ein Auge behandelt wird – ein unterschiedliches Aussehen der Augen zur Folge haben (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Behandlung mit Bimatoprost wurde gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ) über ein zystoides Makulaödem berichtet. Bimatoprost sollte daher nur mit Vorsicht bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Makulaödem (z. B. aphake Patienten, pseudophake Patienten mit Ruptur des hinteren Kapselsacks) angewendet werden.

Bei Anwendung von Bimatoprost gab es seltene Spontanberichte über eine Reaktivierung früher vorhandener Hornhautinfiltrate oder Augeninfektionen. Bimatoprost sollte bei Patienten mit einer Vorgeschichte erheblicher Virusinfektionen des Auges (z. B. Herpes simplex) oder Uveitis/Iritis mit Vorsicht angewendet werden.

Bimatoprost wurde bei Patienten mit entzündlichen Augenerkrankungen, mit neovaskulärem und mit entzündlich bedingtem Glaukom, mit Winkelblockglaukom, mit kongenitalem Glaukom sowie mit Engwinkelglaukom nicht untersucht.

Haut

In Bereichen, in denen Bimatoprost wiederholt mit der Hautoberfläche in Kontakt kommt, besteht die Möglichkeit von Haarwachstum. Daher ist es wichtig, Bimatoprost nur anweisungsgemäß anzuwenden und zu vermeiden, dass Flüssigkeit über die Wange oder andere Hautbereiche läuft.

Atemwege

Bimatoprost wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion untersucht. Während die Informationen zu Patienten mit anamnestisch bekanntem Asthma oder COPD begrenzt sind, gab es nach der Markteinführung Berichte über

eine Verschlechterung von Asthma, Dyspnoe oder COPD sowie Berichte über Asthma. Die Häufigkeit dieser Symptome ist nicht bekannt. Patienten mit COPD, Asthma oder einer durch andere Ursachen eingeschränkten Atemfunktion sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Kardiovaskuläres System

Bimatoprost wurde bei Patienten mit AV-Block 2. und 3. Grades oder bei unkontrollierter kongestiver Herzinsuffizienz nicht untersucht. Es gab eine begrenzte Zahl an Spontanberichten über Bradykardie oder Hypotonie nach Anwendung von Bimatoprost. Bimatoprost sollte bei Patienten mit Prädisposition für niedrige Herzfrequenz oder niedrigen Blutdruck mit Vorsicht angewendet werden.

Weitere Informationen

Studien zu Bimatoprost bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertonie haben gezeigt, dass die häufigere Exposition des Auges gegenüber mehr als einer Bimatoprost-Dosis täglich die IOD-senkende Wirkung vermindern kann (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die Bimatoprost in Kombination mit anderen Prostaglandinanaloga anwenden, müssen auf Änderungen des Augeninnendrucks hin überwacht werden.

Dieses Arzneimittel enthält das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid das von weichen Kontaktlinsen absorbiert werden kann. Durch das Vorhandensein von

Benzalkoniumchlorid kann es auch zu Augenirritationen und Verfärbungen weicher Kontaktlinsen kommen. Kontaktlinsen sollten vor dem Eintropfen herausgenommen und können 15 Minuten nach der Anwendung wieder eingesetzt werden.

Benzalkoniumchlorid, dass üblicherweise als Konservierungsmittel in Ophthalmika eingesetzt wird, hat Berichten zufolge punktförmige Keratopathie und/oder toxische ulzerative Keratopathie verursacht. Da Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung Benzalkoniumchlorid enthält, ist bei häufiger oder längerer Anwendung bei Patienten mit trockenem Auge oder bei geschädigter Hornhaut eine Überwachung erforderlich. Es gab Berichte von bakterieller Keratitis bei Verwendung von Mehrdosenbehältnissen mit topischen Ophthalmika. Diese Behältnisse waren von Patienten, die in den meisten Fällen an einer gleichzeitig vorliegenden Augenerkrankung litten, versehentlich kontaminiert worden. Bei Patienten mit Riss des Epithels der Augenoberfläche besteht ein höheres Risiko für die Entstehung einer bakteriellen Keratitis.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Tropfenspitze der Flasche nicht mit dem Auge oder dessen Umgebung in Berührung kommt um eine Verletzung des Auges und Kontamination der Lösung zu vermeiden.

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Es sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden. Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Arzneimittelwechselwirkungen sind beim Menschen nicht zu erwarten, da die systemischen

Konzentrationen von Bimatoprost nach der Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen am Auge extrem niedrig sind ( $< 0,2$  ng/ml). Bimatoprost wird durch mehrere Enzyme und Stoffwechselwege metabolisiert, und in präklinischen Studien wurden keine Wirkungen auf die arzneistoffmetabolisierenden Enzyme in der Leber beobachtet.

In klinischen Studien fanden sich bei gleichzeitiger Anwendung von Bimatoprost mit verschiedenen ophthalmologischen Beta-Rezeptorenblockern keine Anzeichen von Arzneimittelwechselwirkungen.

Der gleichzeitige Gebrauch von Bimatoprost und anderen Glaukom-Therapeutika als topischen Beta-Rezeptorenblockern wurde während der Behandlung mit Bimatoprost als Zusatzmedikation nicht untersucht.

Bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertonie besteht die Gefahr, dass die IOD-senkende Wirkung von Prostaglandinanaloga (z. B. Bimatoprost) vermindert wird, wenn sie in Kombination mit anderen Prostaglandinanaloga angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Bimatoprost bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei hohen maternal-toxischen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Bimatoprost sollte in der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bimatoprost beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Bimatoprost in die Muttermilch sezerniert wird. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Bimatoprost zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen

des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Über die Auswirkungen von Bimatoprost auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bimatoprost hat vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Falls es nach dem Eintropfen zu vorübergehend verschwommenem Sehen kommt, sollte der Patient, wie auch bei anderen Augenarzneimitteln, warten, bis er wieder klar sieht, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurden mehr als 1800 Patienten mit Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen behandelt. Die in den zusammengefassten Daten aus der Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen in Phase III als Monotherapie und als Zusatzmedikation am häufigsten berichteten behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen waren: Wachstum der Augenwimpern bei bis zu 45% im ersten Jahr, mit abnehmender Inzidenz neuer Vorkommnisse auf 7% im 2. Jahr und 2% im 3. Jahr, Hyperämie der Bindehaut (meistens geringgradig bis leicht und vermutlich von nichtentzündlicher Natur) bei bis zu 44% im ersten Jahr, mit abnehmender Inzidenz neuer Vorkommnisse auf 13% im 2. Jahr und 12% im 3. Jahr und Augenjucken bei bis zu 14% der Patienten im ersten Jahr, mit abnehmender Inzidenz neuer Vorkommnisse auf 3% im 2. Jahr und 0% im 3. Jahr.

Weniger als 9% der Patienten brachen die Behandlung im ersten Jahr wegen einer unerwünschten Wirkung ab und die Inzidenz zusätzlicher Studienabbrüche von Patienten lag im 2. und 3. Jahr bei 3%.

Aus klinischen Studien mit Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen oder nach Markteinführung wurden folgende Nebenwirkungen berichtet. Diese betrafen meistens das Auge, waren leicht bis mäßig ausgeprägt und in keinem Fall schwerwiegend.

In Tabelle 1 auf Seite 3 sind sehr häufige ( $\geq 1/10$ ), häufige ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentliche ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); seltene ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr seltene ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannte (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) Nebenwirkungen nach Systemorganklasse aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| System-<br>organklasse                                                        | Häufigkeit    | Nebenwirkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen<br>des Nerven-<br>systems                                        | Gelegentlich  | Kopfschmerzen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                               | Nicht bekannt | Schwindel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Augen-<br>erkrankungen                                                        | Sehr häufig   | Hyperämie der Bindehaut,<br>Augenjucken,<br>Wimpernwachstum,<br>Prostaglandinanaloga-<br>assoziierte Periorbitopathie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                               | Häufig        | Keratitis punctata<br>superficialis,<br>Hornhauterosion, Brennen<br>der Augen, Reizung der<br>Augen, allergische<br>Konjunktivitis, Blepharitis,<br>Verschlechterung der<br>Sehschärfe, Asthenopie,<br>konjunktivales Ödem,<br>Fremdkörpergefühl,<br>Trockenheit der Augen,<br>Augenschmerzen,<br>Lichtscheu, Tränen der<br>Augen, Ausfluss aus dem<br>Auge, Sehstö-<br>rungen/verschwommenes<br>Sehen, verstärkte<br>Irispigmentierung,<br>Dunkelfärbung der<br>Wimpern, Augenlid-<br>Erythem, Augenlid-<br>Pruritus. |
|                                                                               | Gelegentlich  | Netzhautblutung, Uveitis,<br>zystoides Makula-Ödem,<br>Iritis, Blepharospasmus,<br>Retraktion des Augenlids,<br>periorbitales Erythem,<br>Augenlid-Ödem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                               | Nicht bekannt | Augenbeschwerden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Erkrankungen<br>der Atemwege,<br>des Brustraums<br>und<br>Mediastinums        | Nicht bekannt | Asthma, Asthma-<br>Verschlechterung, COPD-<br>Verschlechterung,<br>Dyspnoe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Erkrankungen<br>des<br>Gastrointestinal-<br>trakts                            | Gelegentlich  | Übelkeit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Erkrankungen<br>der Haut und des<br>Unterhautzell-<br>gewebes                 | Häufig        | Pigmentierung der<br>periokulären Haut                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                               | Gelegentlich  | Hirsutismus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                               | Nicht bekannt | Hautverfärbung<br>(periokular)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Allgemeine<br>Erkrankungen<br>und<br>Beschwerden<br>am Verab-<br>reichungsort | Gelegentlich  | Asthenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Untersuchungen                                                                | Häufig        | auffällige<br>Leberfunktionswerte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |



|                               |               |                                                                                                                    |
|-------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen des Immunsystems | Nicht bekannt | Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anzeichen und Symptome von Augenallergie und allergischer Dermatitis |
|-------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie (PAP)

Prostaglandinanaloga einschließlich Bimatoprost Micro Labs können periorbitale Lipodystrophien verursachen, die zu einer Vertiefung der Augenlidfurche, Ptosis, Enophthalmus, Retraktion des Augenlids, Rückbildung von Dermatochalasis und Sichtbarkeit der Sklera oberhalb des Unterlids führen können. Die Veränderungen sind in der Regel leicht, können bereits einen Monat nach Beginn der Behandlung mit Bimatoprost Micro Labs auftreten und können möglicherweise das Blickfeld einschränken, selbst wenn der Patient selbst dies nicht bemerkt. PAP wird auch mit periokulärer Hauthyperpigmentierung oder -verfärbung und Hypertrichose in Zusammenhang gebracht. Alle Veränderungen wurden jedoch als teilweise oder vollständig reversibel berichtet, sobald die Behandlung abgesetzt oder auf eine andere Behandlung umgestellt wurde.

### Hyperpigmentierung der Iris

Eine verstärkte Irispigmentierung ist wahrscheinlich bleibend. Die veränderte Pigmentierung wird durch einen erhöhten Melanin Gehalt in den Melanozyten und nicht durch eine Erhöhung der Melanozytenzahl verursacht. Die Langzeitwirkungen einer verstärkten Irispigmentierung sind nicht bekannt. Veränderungen der Irisfarbe aufgrund einer ophthalmischen Anwendung von Bimatoprost sind möglicherweise erst nach mehreren Monaten oder Jahren wahrnehmbar. Typischerweise erstreckt sich die braune Pigmentierung im Pupillenbereich konzentrisch in Richtung des Irisrandes und die gesamte Iris oder Teile davon werden bräunlicher. Weder Nävi noch Flecken der Iris scheinen von der Behandlung beeinflusst zu werden. Nach 12 Monaten betrug die Häufigkeit einer Hyperpigmentierung der Iris nach Anwendung von Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen 0,5 %. Nach 12 Monaten betrug die Häufigkeit mit Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen 1,5 % (siehe Abschnitt 4.8, Tabelle 2) und erhöhte sich nach 3-jähriger Behandlung nicht.

### Berichtete Nebenwirkungen phosphathaltiger Augentropfen

In sehr seltenen Fällen wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut berichtet.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, dies ist bei Anwendung am Auge auch nicht zu erwarten.

Im Fall einer Überdosierung von Bimatoprost sollte symptomatisch und durch unterstützende Maßnahmen behandelt werden. Falls Bimatoprost versehentlich eingenommen wurde, könnte die folgende Information hilfreich sein: In Kurzzeitstudien bei oraler Verabreichung (durch Sondenfütterung) an Ratten und Mäusen hatten Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag Bimatoprost in Kurzzeitstudien keinerlei toxische Wirkungen. Diese Dosis ist mindestens um das 22-fache höher als die Dosis, die bei versehentlicher Einnahme des Inhalts von 4 Flaschen Bimatoprost Micro Labs durch ein Kind mit 10 kg Körpergewicht erreicht wird.

## 5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmologika, Prostaglandinanaloga, ATC-Code: S01EE03

#### Wirkmechanismus:

Der Mechanismus, über den Bimatoprost beim Menschen eine Senkung des Augeninnendrucks bewirkt, ist eine Verstärkung des Kammerwasserabflusses über das Trabekelwerk sowie eine Erhöhung des uveo-skleralen Abflusses. Die Senkung des Augeninnendrucks beginnt ungefähr vier Stunden nach der ersten Anwendung und erreicht nach ungefähr 8 – 12 Stunden eine maximale Wirkung. Die Wirkung hält mindestens über 24 Stunden an.

Bimatoprost ist eine Substanz mit potenter augeninnendrucksenkender Wirkung. Es ist ein synthetisches Prostaglandin, dass zwar eine strukturelle Ähnlichkeit zu Prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>) aufweist, jedoch nicht über die bekannten Prostaglandinrezeptoren wirkt. Bimatoprost ahmt selektiv die Wirkungen von nur kurzem entdeckten körpereigenen Substanzen, sogenannten Prostaglandinen, nach. Die Struktur des Prostaglandinrezeptors wurde jedoch noch nicht identifiziert.

Während einer 12-monatigen Behandlung mit Bimatoprost 0,3 mg/ml als Monotherapie bei Erwachsenen, im Vergleich mit Timolol, lag die mittlere Senkung des morgendlichen (08:00) Augeninnendrucks gegenüber dem Ausgangswert

zwischen -7,9 und -8,8 mmHg. Zu jedem Kontrollzeitpunkt differierten die mittleren Tages-IOD Werte, die während der 12-monatigen Therapie gemessen wurden, um nicht mehr als 1,3 mmHg am Tag und lagen nie über 18,0 mmHg.

In einer 6-monatigen klinischen Studie mit Bimatoprost 0,3 mg/ml, im Vergleich mit Latanoprost, wurde eine statistisch überlegene Senkung des morgendlichen mittleren IOD-Wertes (zwischen -7,6 bis -8,2 mmHg für Bimatoprost gegenüber -6,0 bis -7,2 mmHg für Latanoprost) zu allen Kontrollzeitpunkten während der Studie beobachtet. Hyperämie der Bindehaut, Wachstum der Augenwimpern und Augenjucken waren zwar mit Bimatoprost statistisch signifikant häufiger als mit Latanoprost, die Studienabbruchraten aufgrund unerwünschter Wirkungen waren jedoch niedrig und zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Gegenüber einer alleinigen Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern lag die mittlere Senkung des morgendlichen (08:00) Augeninnendrucks unter einer Kombinationstherapie aus Beta-Rezeptorenblocker und mit Bimatoprost 0,3 mg/ml zwischen -6,5 und -8,1 mmHg.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit Offenwinkelglaukom mit Pseudoexfoliations- und Pigmentglaukom sowie mit chronischem Winkelblockglaukom mit Nd:YAG-Laser-Iridotomie vor.

Klinisch relevante Wirkungen auf die Herzfrequenz und den Blutdruck wurden in den klinischen Studien nicht festgestellt.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bimatoprost bei Kindern im Alter von 0 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Bimatoprost penetriert in vitro gut durch die menschliche Cornea und Sklera. Bei der Anwendung am Auge bei Erwachsenen ist die systemische Belastung durch Bimatoprost sehr gering, wobei eine Wirkstoffakkumulation ausbleibt. Nach einmal täglicher Gabe von je einem Tropfen Bimatoprost 0,3 mg/ml in beide Augen über einen Zeitraum von zwei Wochen wurden innerhalb von 10 Minuten nach der Verabreichung die Plasmaspitzenkonzentrationen erreicht, innerhalb von 1,5 Stunden nach der Anwendung sank die Konzentration im Blut unter die Nachweisgrenze (0,025 ng/ml). Die Durchschnittwerte von C<sub>max</sub> und AUC<sub>0-24</sub> waren an Tag 7 und Tag 14 ähnlich (0,08 ng/ml bzw. 0,09 ng h/ml). Dies lässt darauf schließen, dass sich in der ersten Woche der Anwendung am Auge ein Fließgleichgewicht der Bimatoprost-Konzentration eingestellt hatte.

### Verteilung

Die Verteilung von Bimatoprost ins Körpergewebe ist mäßig, das systemische Verteilungsvolumen beim Menschen beträgt im Fließgleichgewicht 0,67 l/kg. Im menschlichen Blut wird Bimatoprost vor allem im Plasma gefunden. Die Plasmaproteinbindung von Bimatoprost liegt bei ca. 88%.

### Biotransformation

Nach der Anwendung am Auge wird im zirkulierenden Blut vor allem unverändertes Bimatoprost gefunden. Die Metabolisierung von Bimatoprost erfolgt danach durch Oxidation, N-Deethylierung und Glucuronidierung zu einer Vielzahl unterschiedlicher Metaboliten.

### Elimination

Bimatoprost wird vorwiegend renal ausgeschieden. Bei gesunden erwachsenen Probanden wurden bis zu 67% einer intravenös verabreichten Dosis über den Urin und 25% der Dosis über die Fäces ausgeschieden. Die nach intravenöser Gabe bestimmte Eliminationshalbwertszeit betrug ca. 45 Minuten; die Gesamt-Clearance aus dem Blut 1,5 l/h/kg.

### Charakteristika bei älteren Patienten

Nach zweimal täglicher Applikation von Bimatoprost 0,3 mg/ml lag die mittlere AUC<sub>0-24</sub> – 24 h bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit 0,0634 ng x h/ml signifikant höher als bei jungen gesunden Erwachsenen (0,0218 ng x h/ml). Diese Beobachtung ist jedoch klinisch nicht relevant, weil bei Älteren ebenso wie bei Jüngeren die systemische Exposition nach Anwendung am Auge sehr gering war. Es fanden sich keine Anzeichen einer Akkumulation von Bimatoprost im Blut, und das Sicherheitsprofil war bei älteren und jüngeren Patienten gleich.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Bei Affen wurden nach täglicher, okulärer Anwendung von Bimatoprostkonzentrationen ≥ 0,3 mg/ml über ein Jahr eine Zunahme der Irispigmentierung, sowie durch einen prominenten Sulcus oben und/oder unten und einen erweiterten Lidspalt des behandelten Auges gekennzeichnete, reversible, dosisabhängige periokuläre Veränderungen beobachtet. Es scheint, dass die verstärkte Irispigmentierung durch eine erhöhte Stimulation der Melaninproduktion in den Melanozyten, und nicht durch eine Erhöhung der Melanozytenzahl verursacht wurde. Es wurden keine Funktionsbeeinträchtigungen oder mikroskopischen Veränderungen im Zusammenhang mit den periokulären Effekten beobachtet, und der den periokulären

Veränderungen zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt.

Bimatoprost erwies sich in einer Reihe von Untersuchungen in vitro und in vivo als weder mutagen noch kanzerogen.

Bei Ratten, die bis zu 0,6 mg/kg/Tag Bimatoprost (mindestens das 103-fache der zu erwartenden Exposition beim Menschen) erhielten, fanden sich keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität. In Studien zur Embryonal- und Fetalentwicklung bei Mäusen und Ratten wurden unter Dosierungen, die mindestens das 860-fache bzw. das 1700-fache der humantherapeutischen Dosis betrugen, zwar Aborte, aber keine Entwicklungsstörungen beobachtet. Diese Dosierungen führten zu einer systemischen Belastung, die mindestens um das 33-fache bzw. 97-fache höher lag, als die systemische Belastung bei humantherapeutischer Anwendung am Auge.

In Peri-/Postnatal-Studien bei Ratten führten bei ≥ 0,3 mg/kg/Tag (mindestens das 41-fache einer systemischen Belastung humantherapeutischen Anwendung am Auge) toxische Wirkungen bei den weiblichen Tieren zu verkürzter Gestationszeit, Fetustod, und vermindertem Körpergewicht der Jungtiere. Neurologisch bedingte Verhaltensänderungen wurden bei den Jungtieren jedoch nicht beobachtet.

## 6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid  
Natriummonohydrogenphosphat  
Natriumchlorid  
Citronensäure-Monohydrat  
Wasser für Injektionszwecke  
Salzsäure oder Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

Nach Anbruch nur 28 Tage verwenden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiß, undurchsichtige Flaschen aus Polyethylen niedriger Dichte mit Schraubverschluss aus Polystyrol. Jede Flasche hat ein Füllvolumen von 3 ml.

Jede Flasche hat ein Füllvolumen von 3 ml Lösung.

Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich: Faltschachtel mit 1 Flasche oder 3 Flaschen mit jeweils 3 ml Lösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Hinweise für die Entsorgung.

Keine besonderen Anforderungen.

## 7 INHALTER DER ZULASSUNG

Micro Labs GmbH  
Lyoner Straße 20  
60528 Frankfurt am Main  
Deutschland

### 8 ZULASSUNGSNUMMER

7008991.00.00

### 9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

28.11.2023

### 10 STAND DER INFORMATION

21.06.2024

## 11 VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig